

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI - Off-Label-Use Irinotecan bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease

Vom 11. September 2012

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	3
4. Bewertungsverfahren.....	6
4.1 Bewertungsgrundlage	6
4.2 Bewertungsentscheidung	7

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35b Abs. 3 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der vom BMG berufenen Expertengruppen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen oder Indikationsbereiche, für die sie nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz/AMG) nicht zugelassen sind, zur Beschlussfassung zugeleitet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind.

Die Regelungen der Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) sind in Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) aufgeführt. Zum Zwecke der Konkretisierung dieses Abschnittes K ist eine Anlage VI angefügt.

In § 30 Abs. 1 des Abschnittes K der AM-RL sind die Voraussetzungen für eine Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln im Off-Label-Use aufgeführt. Voraussetzungen sind

1. dass die Expertengruppen mit Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers eine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung dieser Arzneimittel in den nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen als Empfehlung abgegeben haben

und

2. dass der G-BA die Empfehlung in Anlage VI Teil A übernommen hat.

In Teil A der Anlage VI werden somit verordnungsfähige Arzneimittel in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß § 30 Abs. 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdokumentation (gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL). Notwendige Voraussetzungen dafür sind die Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers sowie eine positive Empfehlung durch die Expertengruppe. Bei der Umsetzung der Empfehlungen der Expertengruppe prüft der Gemeinsame Bundesausschuss, ob die Anwendung des Wirkstoffes in der Off-Label-Indikation medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist.

§ 30 Abs. 5 des Abschnittes K der AM-RL regelt, wann eine Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln im Off-Label-Use nicht gegeben ist. Für Arzneimittel, deren Anwendung in nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen nach Bewertung der Expertengruppen nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht oder die medizinisch nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, ist eine Verordnungsfähigkeit dementsprechend nicht gegeben. Diese werden in Anlage VI Teil B der AM-RL aufgeführt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Briefdatum vom 1. März 2012 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine aktualisierte Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Onkologie nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zu Irinotecan im Anwendungsgebiet „kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease“ zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden.

Die entsprechende Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ hat die Empfehlung der Expertengruppe zu Irinotecan im Anwendungsgebiet „kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease“ überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Die Expertengruppe kommt zusammenfassend zu folgendem Fazit:

„Die Expertengruppe empfiehlt den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Irinotecan in Kombination mit einem Platinpräparat bei Patienten mit SCLC, die Etoposid in Kombination mit einem Platinpräparat in der Erstlinientherapie nicht vertragen.“

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ zu dem Ergebnis gekommen, die Empfehlung durch folgende Ergänzung der Anlage VI in Teil A

„X. Irinotecan bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease“
umzusetzen.

Mit Briefdatum vom 23.03.2005 wurde erstmals eine Bewertung der Expertengruppe Off-Label zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Anwendung von Irinotecan bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (Therapie der extensive disease) an den G-BA übermittelt. Zu dieser Bewertung erhielt der G-BA mit Schreiben vom 29.08.2005 eine Zusatzinformation aufgrund aktueller Kongressdaten. Diese Bewertung wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 18.04.2006 in Teil B der entsprechenden Anlage zur Arzneimittel-Richtlinie umgesetzt. Aufgrund der vorgesehenen Umsetzung der nun vorliegenden aktualisierten Bewertung von Irinotecan bei kleinzelligem Bronchialkarzinom in Teil A ist die bisherige Regelung in Teil B der Anlage VI aufzuheben.

3. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens sowie zur Auswertung der Stellungnahmen hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

In der Sitzung am 11. September 2012 wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ die Bewertung der Expertengruppe zu Irinotecan im Anwendungsgebiet „kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease“ als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 11. September 2012 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 1. März 2012		
10. Sitzung AG Off-Label-Use	9.Mai 2012	Annahme und Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Irinotecan im Anwendungsgebiet „kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease“ in die Arzneimittel-Richtlinie
62. Sitzung Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2012	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z.B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Reinhardtstraße 37	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e. V.	Kurfürstendamm 190 - 192	10707 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 11. September 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

4. Bewertungsverfahren

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Arzneimittel-Richtlinie festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind. Hierzu werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der Expertengruppen Off-Label zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen oder Indikationsbereiche, für die sie nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz/AMG) nicht zugelassen sind, zur Beschlussfassung zugeleitet.

4.1 Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe Off-Label im Bereich Onkologie kommt in ihrer Bewertung zu Irinotecan im Anwendungsgebiet „kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease“ zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA); in der Fassung: 18.01.2012.

„12.1 Off-Label Indikationen

Irinotecan in Kombination mit einem Platinpräparat bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC)

12.2 Angabe des Behandlungsziels

Palliative Therapie zur Verlängerung der Überlebenszeit und Verbesserung der krankheitsbedingten Lebensqualität.

12.3 Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?

Siehe Abschnitt 4 Seite: 18

12.4 Nennung der speziellen Patientengruppe

Die Kombination von Irinotecan mit einem Platinpräparat kann eingesetzt werden bei Patienten, die in der Erstlinientherapie ein Platinpräparat und Etoposid erhalten haben und bei denen so schwerwiegende, etoposidbedingte Nebenwirkungen beobachtet wurden, dass die weitere Gabe von Etoposid mit inakzeptablen Risiken verbunden wäre.

12.5 ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen

Patienten, die in der Fachinformation von Irinotecan genannte Kontraindikationen aufweisen.

12.6 Dosierung (z.B. Mono- oder Kombinationstherapie, gleichzeitig, zeitversetzt, Abstand usw.)

Irinotecan sollte bei dreiwöchigem Zyklusintervall in einer Dosierung von 65 mg/m² Körperoberfläche an Tag 1 und 8 in Kombination mit Cisplatin 60 - 80 mg/m² Körperoberfläche an Tag 1 appliziert werden.

Anstelle von Cisplatin kann auch Carboplatin AUC 4-5 eingesetzt werden.

12.7 Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen

Es sollten maximal 6 Behandlungszyklen verabreicht werden. Bei Patienten mit lokalisiertem Tumor und Kombination mit Operation und/oder Strahlentherapie sind in der Regel 4 Zyklen ausreichend (siehe auch S3-Leitlinie).

12.8 Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Behandlung sollte bei Tumorprogress oder vital bedrohlicher Toxizität abgebrochen werden. Die am häufigsten beschriebene, vital bedrohliche Toxizität von Irinotecan ist Diarrhoe mit Exsikkose (siehe Fachinformation).

12.9 Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind

Die Kombination von Strahlentherapie mit Irinotecan wurde in klinischen Studien bei Patienten mit Rektum- und Bronchialkarzinom erprobt. In einigen Studien wurde eine Zunahme der Toxizität, insbesondere der Hämatotoxizität und der gastrointestinalen Toxizität bei Kombination von irinotecanhaltigen Protokollen und Strahlentherapie beschrieben.

12.10 Weitere Besonderheiten

Keine“

Die vollständige Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

4.2 Bewertungsentscheidung

Die Umsetzung der Empfehlung erfolgt durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um

„X. Irinotecan bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease“.

nach Maßgabe der nachfolgend beschriebenen und gegenüber der Empfehlung vorgenommenen Modifikationen.

Das Behandlungsziel wird allein auf die palliative Therapie zur Verlängerung der Überlebenszeit bezogen, da der Bewertung keine Daten zur Verbesserung der krankheitsbedingten Lebensqualität zugrunde lagen.

Bei den Angaben zur Dosierung wird ergänzt, dass Irinotecan in der Regel in Kombination mit Cisplatin appliziert werden sollte. Der Hinweis, dass anstelle von Cisplatin auch Carboplatin AUC 4-5 eingesetzt werden kann, wird nicht übernommen.

Die Kombination von Etoposid mit Platin ist Standard in der Erstlinientherapie des SCLC. Bei vitalbedrohlicher Toxizität von Etoposid bietet die Kombination von Irinotecan mit Platin nach Auffassung der Expertengruppe eine ausreichend geprüfte Therapiealternative. Dabei wurde eine vergleichende Bewertung von Cisplatin und Carboplatin durch die Expertengruppe nicht vorgenommen und es gibt keine klinischen Studien, die einen Wechsel des initial eingesetzten Platinpräparates begründen. Die Expertengruppe basiert ihre Bewertung insbesondere auf Studien zum Einsatz der Kombination von Irinotecan mit Cisplatin, da die gefundenen Studien zur Kombination von Irinotecan mit Carboplatin methodische Mängel aufwiesen. Insofern ist beim Auftreten Etoposid-haltiger Nebenwirkungen bei einer Erstlinientherapie in Kombination mit Carboplatin im Einzelfall zu entscheiden, ob ggf. alternativ die Kombination von Irinotecan mit Cisplatin eingesetzt wird.

Bei den Angaben zur Behandlungsdauer wird die Empfehlung, dass bei Patienten mit lokalisiertem Tumor und Kombination mit Operation und/oder Strahlentherapie in der Regel 4 Zyklen ausreichend seien, nicht übernommen, da diese Angabe auf der S3- Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (Goekenjan et al., 2010) zur Kombination von Etoposid mit Platin beruht.